

(12) NACH DEM VERTRÄG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

B2

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. Januar 2002 (17.01.2002)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/04487 A2

PCT

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07K 14/00
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/07973
(22) Internationales Anmeldedatum:
11. Juli 2001 (11.07.2001)
(25) Einreichungssprache: Deutsch
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
(30) Angaben zur Priorität:
100 33 505.5 11. Juli 2000 (11.07.2000) DE
(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): IPF PHARMACEUTICALS GMBH [DE/DE]; Feodor-Lynen-Strasse 31, 30625 Hannover (DE).
(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): FORSSMANN, Wolf-Georg [DE/DE]; Blücherstrasse 5, 30175 Hannover (DE). CONEJO-GARCIA, Jose-Ramon [ES/DE]; Feodor-Lynen-Strasse 31, 30625 Hannover (DE). ADERMANN, Knut [DE/DE]; Feodor-Lynen-Strasse 31, 30625 Hannover (DE).
(74) Anwälte: MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Postfach 10 22 41, 50462 Köln (DE).
(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,

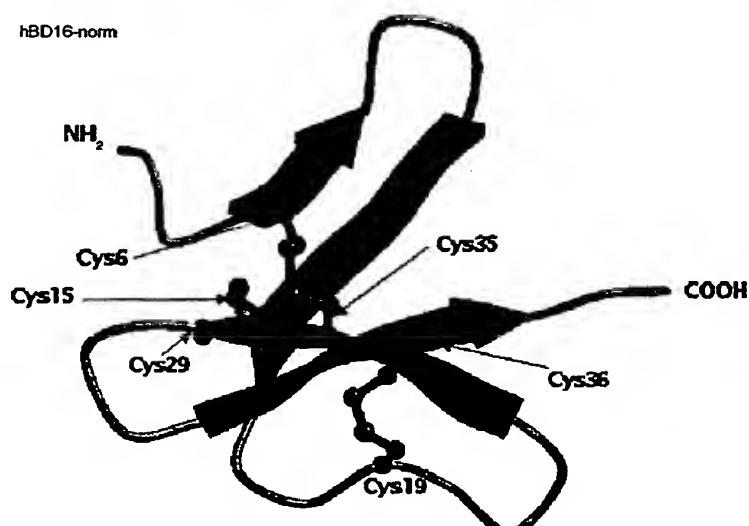
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING AND USING NOVEL HUMAN DEFENSINS AS BIOLOGICALLY ACTIVE PROTEINS FOR TREATING INFECTIONS AND OTHER ILLNESSES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR GEWINNUNG UND ANWENDUNG NEUER HUMANER DEFENSINE ALS BIOLOGISCH AKTIVE EIWEISSTOFFE ZUR BEHANDLUNG VON INFektIONEN UND ANDEREN ERKRANKUNGEN



WO 02/04487 A2



(57) Abstract: The invention relates to novel peptides taken from human blood, hBD-5 (human beta-defensin 5), hBD-6, hBD-7, hBD-8, hBD-10, hBD-11, hBD-12, hBD-13, hBD-14, hBD-15, hBD-16, hBD-17, hBD-18, hBD-19, hBD-20, hBD-22, hBD-23, hBD-24, hBD-25, hBD-26, hBD-27, hBD-28, hBD-29, hBD-30, hBD-31 and hBD-32 and the derivatives thereof, the structure of the same having been elucidated so that they can be used therapeutically, diagnostically and commercially as medicaments. Said peptides can be produced by means of biotechnological, recombinant methods and chemical synthesis, and can be proteolytically derived from corresponding precursor proteins.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft die neuen Peptide aus menschlichem Blut, hBD-5 (*humanes beta-Defensin-5*), hBD-6, hBD-7, hBD-8, hBD-10, hBD-11, hBD-12, hBD-13, hBD-14, hBD-15, hBD-16, hBD-17, hBD-18, hBD-19, hBD-20, hBD-22, hBD-23, hBD-24, hBD-25, hBD-26, hBD-27, hBD-28, hBD-29, hBD-30, hBD-31 und hBD-32 und ihre Derivate, die zum Zwecke der therapeutischen, diagnostischen und gewerblichen Verwendung als Arzneimittel in ihrer Struktur aufgeklärt wurde. Die Peptide können mittels biotechnologischer, rekombinanter Verfahren, chemischer Synthese sowie aus korrespondierenden Vorläuferproteinen proteolytisch hergestellt werden.

Verfahren zur Gewinnung und Anwendung neuer humaner Defensine als
biologisch aktive Eiweisststoffe zur Behandlung von Infektionen und anderen
Erkrankungen

- 5 Die Erfindung betrifft Peptide vom human Defensintyp, ein Verfahren zur
Gewinnung von dieser Peptide in reiner oder partiell aufgereinigter Form aus
menschlichen und tierischen Körperflüssigkeiten, die die Fähigkeit besitzen,
die bakterielle Invasion bei Entzündungserkrankungen zu verhindern,
Nukleinsäuren, die für diese Peptide kodieren, Arzneimittel enthaltend diese
10 Peptide, sowie Verwendungen dieser Peptide zur Behandlung verschiedener
Erkrankungen.

Diese Peptide lassen sich insbesondere aus Haemofiltrat oder Haemodialysat
aus menschlichem und tierischem Blut gewinnen. Diese Stoffe sind als humane
15 Defensine klassifiziert und können zum Zwecke (1) der medizinischen und
gewerblichen Verwendung als Medikament und (2) der Analyse von
Erkrankungen benutzt werden.

Die Stoffe mit den Kurzbezeichnungen hBD-5 (humanes beta-Defensin-5),
20 hBD-6, hBD-7, hBD-8, hBD-10, hBD-11, hBD-12, hBD-13, hBD-14, hBD-15,
hBD-16, hBD-17, hBD-18, hBD-19, hBD-20, hBD-22, hBD-23, hBD-24, hBD-
25, hBD-26, hBD-27, hBD-28, hBD-29, hBD-30, hBD-31 und hBD-32, wurden
erstmals aus dem Haemofiltrat Nierenkranke nach Ultrafiltration am
Haemodialyseapparat gewonnen und über einen antibakteriellen Hemmtest
25 funktionell charakterisiert. Zur Darstellung der Defensinpeptide wurde ein
patentiertes Verfahren (Forssmann, 1988; DE 3633707 C1) verfeinert, welches
zuvor für Gewinnung von Eiweißstoffen aus Haemofiltrat erfunden wurde. Aus
den mit diesem Verfahren gewonnenen Molekülen mit einem Molekulargewicht
unter 20 kDalton, die bei veno-venöser oder arterio-venöser Shuntverbindung
30 abfiltriert werden, können die Peptidfraktionen enthaltend die humanen
Defensinpeptide durch einen Funktionstest erkannt werden. Das bisher
bekannte Verfahren wurde benutzt, um die Rohpeptidextrakte zu gewinnen,

- 2 -

mit denen bei der Anwendung des LEHRERschen Radialdiffusionstest ein starker Effekt festgestellt wurde, indem das Wachstum von Bakterien in Kultur unter dem Einfluss dieser Substanz stark gehemmt wird.

5 Es wurde weiter festgestellt, dass bei weiteren Reinigungsverfahren diese biologischen Aktivitäten konzentriert werden konnten, bis schließlich verschiedene einheitliche Eiweißstoffe identifiziert und in ihrer Struktur aufgeklärt wurden. Vorteilhafterweise können diese Stoffe aus dem bisher als wertlos betrachteten Haemofiltrat aufgereinigt werden, um als wirtschaftlich
10 verwertbare Substanzen benutzt zu werden. Die erfindungsgemäßen Peptide lassen sich durch chemische Synthese und durch gentechnologische Produktion gewinnen, sie lassen sich einsetzen u.a. als pathognomonisches Diagnosemerkmal für die Analyse von entzündlichen Erkrankungen des Magen-Darm-, Respirations- und Urogenitaltraktes sowie anderer Epithelorgane.

15

Die vorliegende Erfindung betrifft Peptide mit der Aminosäuresequenz

$Z_N-C-X_m-X_1-X-C-X_2-X_n-C-X-X-X-X_3-X_o-C-X_p-C-C-Z_C$

wobei Z_N ein Aminosäurerest oder ein Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren ,
20 Z_C ein Aminosäurerest oder ein Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren,

X = eine beliebige Aminosäure

X_m = 3-6 beliebige Aminosäuren

X_n = 2-3 Aminosäuren

X_o = 5-9 Aminosäuren

25 X_p = 4-6 Aminosäuren

X_1 = G, A oder P

X_2 = R, K, W, Q oder A ist

X_3 = E oder H ist.

Insbesondere bevorzugt werden Peptide mit den folgenden Sequenzen:

- 3 -

(a) hBD-5

Z_{N_2} -CRVRGGRCAVLSCLPKEEQIGKCSTRGRKCC- Z_{C_2}

(b) hBD-6

5 Z_{N_3} -CGYGTARCRKKCRSQEYRIGRCPNTYACC- Z_{C_3}

(c) hBD-7

Z_{N_4} -CRRSEGFCQEYCNYMETQVGYSKKDACC- Z_{C_4}

10 (d) hBD-8

Z_{N_5} -CKLGRGKCRKECLENEKPDGNCRNFLCC- Z_{C_5}

(e) hBD-10

15 Z_{N_7} -CHMQQGICRLFFCHSGEKKRGICSDPWRCC- Z_{C_7}

(f) hBD-11

Z_{N_8} -CERPNGSCRDFCLETEIHVGRCNLNSRPCC- Z_{C_8}

20 (g) hBD-12

Z_{N_9} -CNKLKGTCNNCGKNEELIALCQKSLKCC- Z_{C_9}

(h) hBD-13

$Z_{N_{10}}$ -CLNLSGVCRDVCKVVEDQIGACRRRMKCC- $Z_{C_{10}}$

25 (i) hBD-14

$Z_{N_{11}}$ -CWGKSGRCRTTCKESEVYYILCKTEAKCC- $Z_{C_{11}}$

(j) hBD-15

$Z_{N_{12}}$ -CWNFRGSCRDECLKNERVYVFVSGKLCC- $Z_{C_{12}}$

30

(k) hBD-16

$Z_{N_{13}}$ -CWNNYVQGHCRKICRVNEVPEALCENGRYCC- $Z_{C_{13}}$

(l) hBD-17

 Z_{N14} -CWNLYGKCRYRCSKKERVYVYCINNKMCC- Z_{C14}

5 (m)hBD-18

 Z_{N15} -CWNRSGHCRKQCKDGEAVKDTCKNLRACC- Z_{C15}

(n)hBD-19

 Z_{N16} -CLMGLGRCRDHCVDEKEIQKCKMKKCC- Z_{C16}

10

(o)hBD-20

 Z_{N17} -CWMDGHCRLLCKDGEDSIIRCRNRKRCC- Z_{C17} (p) Z_N Z_C hBD-22 Z_{N19} -CMGNNSGICRASCKNEQPYLYCRNCQSCC- Z_{C19}

15

(q)hBD-23

 Z_{N20} -CWKGQGACQTYCTRQETYMHLCPDASLCC- Z_{C20}

(r) hBD-24

 Z_{N21} -CELYQGMCRNACREYEIQYLTCPNDQKCC- Z_{C21}

(s) hBD-25

 Z_{N22} -CWIIKGHCRKNCKPGEQVKPKCKNGDYCC- Z_{C22}

(t) hBD-26

 Z_{N23} -CYYGTGRCRKSCKEIERKKEKCGEKHICC- Z_{C23}

(u)hBD-27

 Z_{N24} -CLGLPKCWNRYCEPLHLAYAFYCLLPTSCC- Z_{C24}

30

(v)hBD-28

 Z_{N25} -CVSNTPGYCRTCCCHWGETALFMCNASRKCC- Z_{C25}

- 5 -

(w)hBD-29

Z_{N26} -CWKNNVGHCRRCLDTERYILLCRNKLSCC- Z_{C26}

(x)hBD-30

5 Z_{N27} -CFNKVTGYCRKKCKVGERYEIGCLSGKLCC- Z_{C27}

(y)hBD-31

Z_{N28} -CLNDVGICKKKCKPEEMHVKN俗WAMCGKQRDCC- Z_{C28}

10 (z) hBD-32

Z_{N29} -CWNFRGSCRDECLKNERVYVFCVSGKLCC- Z_{C29}

wobei

15

Z_{N1} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest IINTLQKYY und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

20

Z_{C2} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RRKK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z_{N3} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EFELDRI und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

25

Z_{C3} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LRKWDESLLNRTKP und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z_{N4} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LKVVD und seine N-terminal verkürzten

30

Fragmente, bedeutet,

Z_{C4} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LH, bedeutet,

- 6 -

- Z_{N5} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EFAVCES und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{C5} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren,
- 5 insbesondere den Peptidrest RQRI und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{N7} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest NTI und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- 10 Z_C7 einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VSNTDEEGKEKPEMD und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{N8} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest GKFKEI und seine N-terminal verkürzten
- 15 Fragmente, bedeutet,
- Z_{C8} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LPLGHQPRIEST und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{N9} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren,
- 20 insbesondere den Peptidrest NAFFDEK und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{C9} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RTIQP und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- 25 Z_{N10} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest DLGPVEGH und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{C10} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren,
- insbesondere den Peptidrest RTWWIL und seine C-terminal verkürzten
- 30 Fragmente, bedeutet,

- 7 -

- Z_{N11} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EVMK und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{C11} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren,
- 5 insbesondere den Peptidrest VDPKYVPVKPKL und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{N12} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RIET und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- 10 Z_{C12} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LKPKDQPHLPQHIKN und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{N13} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest TEQLKK und seine N-terminal verkürzten
- 15 Fragmente, bedeutet,
- Z_{C13} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LNIKELEA und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{N14} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren,
- 20 insbesondere den Peptidrest TPGGTQR und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{C14} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VKPKYQPKERWWPF und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- 25 Z_{N15} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest PAYSGEKK und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{C15} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren,
- 30 insbesondere den Peptidrest IPSNEDHRRV und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

- Z_{N16} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest FIGLRR und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{C16} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, 5 insbesondere den Peptidrest VGPKVVKLIK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{N17} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VE, bedeutet,
- Z_{C17} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, 10 insbesondere den Peptidrest VPSR und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{N19} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest HILR und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{C19} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, 15 insbesondere den Peptidrest LQSYMR und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{N20} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EFKR und seine N-terminal verkürzten 20 Fragmente, bedeutet,
- Z_{C20} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LSYALK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{N21} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, 25 insbesondere den Peptidrest PWNP und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{C21} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LKLSVK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{N22} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, 30 insbesondere den Peptidrest QKS und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

- 9 -

- Z_{C22} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest IPSNTDS und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{N23} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren,
5 insbesondere den Peptidrest GWIRR und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{C23} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VPKEKDK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- 10 Z_{N24} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest QSS und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{C24} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LE, bedeutet,
- 15 Z_{N25} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest GSK und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{C25} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest ISYSFLPK, bedeutet,
- 20 Z_{N26} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest FEPQK und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{C26} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest ISIISHEY, bedeutet,
- 25 Z_{N27} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LKK und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z_{C27} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest ANDEEEK, bedeutet,
- 30 Z_{N28} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest WYVKK und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

- 10 -

Z_{C28} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VPADR, bedeutet,
 Z_{N29} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest IET und seine N-terminal verkürzten Fragmente,
5 bedeutet,
 Z_{C29} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LK, bedeutet,
und die zyklischen, amidierten, acetylierten, sulfatierten, phosphorylierten, glycosylierten, und oxydierten Derivate sowie Peptidfragmente, die aus den
10 oben beschriebenen Aminosäuresequenzen abgeleitet werden.

Für die oben beschriebenen neuen Defensinpeptide wurden folgende kodierende Nukleinsäuresequenzen (cDNAs) gefunden, die auch Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind:

15

(a) hBD-5

ATGAGGGATCCATTATCTTCTGTTGCTTGCTCTCCTGTTTTGGTGCCTGTTCC
AGGTCAATGGAGGAATCATAAACACATTACAGAAATATTATTGCAGAGTCAGAGGC
GGCCGGTGTGCTGTGCTCAGCTGCCCTCAAAGGAGGAACAGATCGGCAAGTGC
20 TCGACGCGTGGCCGAAAATGCTGCCGAAGAAAAGAAA

20

(b) hBD-6

CGAATTGAAATTGGACAGAACATATGTGGTTATGGGACTGCCGTTGCCGGAAGAA
ATGTCGCAGCCAAGAACATACAGAACATTGGAAGATGTCCCACACCTATGCATGCTGT
25 TTGAGAAAATGGGATGAGAGCTTACTGAATCGTACAAAACCC

25

(c) hBD-7

ATTTAAAAGTTGTTGACTGCAGGAGAAGTGAAGGCTCTGCCAAGAACACTGTAA
TTATATGGAAACACAAGTAGGCTACTGCTCTAAAAGAAAGACGCCTGCTGTTA
30 CATTAAAATGATGTTGC

30

(d) hBD-8

- 11 -

TTTGCTGTCTGTGAGTCGTCAAGCTTGGTCGGGAAAATGCAGGAAGGAGTGC
 TTGGAGAATGAGAAGCCGATGGAAATTGCAGGCTGAACCTTCTCTGCTGCAGA
 CAGAGGATC

5 (e) hBD-10

AAATACCATCTGCCGTATGCAGCAAGGGATCTGCAGACTTTTCTGCCATTCT
 GGTGAGAAAAAGCGTGACATTGCTCTGATCCCTGGAATAGGTGTTGCGTATCAA
 ATACAGATGAAGAAGGAAAAGAGAAACCAGAGATGGATGGCAGATCTGGATCT
 AAAATATAAGCTCCC

10

(f) hBD-11

AGGGGAGCAGGGCTACTCACCTCCAGCCTTTGTCATCCAGGGCAAATTCAAGG
 AGATCTGTGAACGTCCAATGGCTCTGTCGGACTTTGCCTGAAACAGAAAT
 CCATGTTGGGAGATGTTAAATAGCCGACCCCTGCTGCCTGCCTGGGCATCA

15

ACCAAGAATTGAGAGCACTACACCCAAAAGGAC

(g) hBD-12

CTCAAGACCCACCCAGTCATGAGGACTIONTCCCTTCTCTTGCCGTGCTCTCT
 TTCTGACCCAGCCAAGAACATGCATTGATGAGAAATGCAACAAACTAAAGG
 20 GACATGCAAGAACATTGCGGGAAAATGAAGAACTTATTGCTCTGCCAGAA
 GTCTCTGAAATGCTGTCGGACCATCCAGCCATGTGGGAGCATTAGAT

(h) hBD-13

GTGATTGGGTCTGTGGAAGGTATTGTCATGAGGAACATTTGCTGGTGTGAGAAG
 25 AGATGTCTGCAAAGTAGTAGAACATCAAATTGGTGCCTGCCGAAGAACAGGATGAA
 GTGTTGAGAACATGGTGGATTAAATGCCAATTCAACACCACTTATCATGTCA
 GATTATCAAGAACCCCTAAACATAAGTTGAAA

(i) hBD-14

30 GAAGTCATGAAATGTTGGGCAAGTCAGGCAGGTGCAGAACACATGTAAAGAA
 AGTGAAGTATACTATATTATGCCAAACTGAGGCTAAGTGCTGTGGATCCCA
 AGTATGTACCTGTAAAACCAAAATTAAACAGACACAAATACAAGCCTGGAATCAAC

- 12 -

TTCTGCAGTCTGACACCTCTCTCCAACCTTGAGTCTAACATCATGGGATCCTG
CAGTTCTAT

(j) hBD-15

5 GCAGGATTGAAACATGTTGGAATTTCTGGCTCCTGCCGTACGAATGCCTGA
AGAATGAAAGGGTCTATGTTTCTCGCGTAGTGGTAAACTGTGCTGTTGAAGCC
CAAGGACCAGCCACATTACACAGCATATAAAGAAT

(k) hBD-16

10 TGAGGAAGGTAGCATAGTGTGCAGTCAGTGGACAAAAGCTTGGCTGCACCT
CTTCTGGAAAGCTGCCATGGGTCTTCATGATCATTGCAATTCTGCTGTTCCAG
AAACCCACAGTAACCGAACAACTTAAGAAGTGCTGGAATAACTATGTACAAGGAC
ATTGCAGGAAAATCTGCAGAGTAAATGAAGTGCGCTGAGGCACATATGTGAAAATG
GGAGATACTGTTGCCTCAATATCAAGGAACTGGAAGCATGTAAAAAAATTACAAA
15 GCCACCTCGTCAAAGCCAGCAACACTTGCACTGACTCTCAAGACTATGTTACA
ATAATAGAAAATTCCCAAGCCTGAAGACACAGTCTACA

(l) hBD-17

20 GGACTTGCAGCTCATTGGGCTGCCTAGCCATGAAGCTCCTTGCTGACTT
TGACTGTGCTGCTGCTTATCCAGCTGACTCCAGGTGGCACCCAAAGATGCTG
GAATCTTATGGCAAATGCCGTTACAGATGCTCCAAGAAGGAAAGAGTCTATGTT
TACTGCATAATAATAAAATGTGCTGCGTGAAGCCAAGTACCAAGCCAAAAGAAA
GGTGGTGGCCATT

25 (m)hBD-18

TTCCCAAGGACCATGAAACTCCTGCTGGCTCTCCTATGCTTGTGCTCCTAC
CCCAAGTGATCCCAGCCTATAGTGGTAAAAAAATGCTGGAACAGATCAGGGC
ACTGCAGGAAACAATGCAAAGATGGAGAAGCAGTGAAAGATACTGCAAAATC
TTCGAGCTTGCATTCCATCCAATGAAGACCACAGGCGAGTCCCTGCGACATC
30 TCCCACACCCCTGAGTGAATCAACACCAGGAATTATTGATGATTTAACAGTAA
GGTTCACGACAGACTACTTGAAGTAAGCAGCAAGAAAGATATGGTTGAAGAGT
CTGAGGCCGGAAAGGGAACTGAGACCTCTTCCAAATGTTACCATAGCTCA

(n) hBD-19

5 ACCATGAAGCTCCTTTCTATCTTGCAGCCTCATGCTACAGTACCAGGTGA
ACACAGAATTATTGGCTTGAGACGCTGTTAATGGGTTGGGGAGATGCAGGG
10 ATCACTGCAATGTGGATGAAAAAGAGATAAGAAATGCAAGATGAAAAATGTTG
TGTTGGACCAAAAGTGGTAAATTGATTAAAAACTACCTACAATATGGAACACCA
AATGTACTTAATGAAGACGTCCAAGAAATGCTAAAACCTGCCAAGAATTCTAGTG
CTGTGATACAAAGAAAACATATTTATCTGTTCTCCCCAAATCAAAGCACTAGC
15 TTTTTGCTAATACCAACTTGTCACTATTCCAAATGCCACCCCTATGAACCTG
CACCATCAGCACTATGACCCCAGGACAGATCACATACACTGCTACTTCTACCAAG
AGTAACACCAAAGAAAGCAGAGATTCTGCCACTGCCCGCCACCACCAAGCAGCA
20 CCTCCACCAAACATACTGCCAACACCACACTGGAGCTAGAGGAAGCAGAAGAG
CAG

15 (o) hBD-20

TAGAGTGTGGATGGATGGACACTGCCGGTGTGCAAAGATGGTGAAGACA
GCATCATACGCTGCCGAAATCGTAAACGGTGTGTTCTAGTCGTTATTAAC
AATCCAACCAAGTAACAATTGAAATCCTGGCTGGACCACTCCTCAGATGTCC
25 ACAACAGCTCCAAAATGAAGACAAATATAACTAATAGATAGAAA

20

(p) hBD-22

AGCAAAGCTCATCTCTGCCGTGCTGCAGGGAACCCATTTCCTCCCTGCAGCT
CAGCCACCTCCTCTCAGGTCTGCCAGCCATGAAACTCTTACCTGTTCTG
25 CCATCCTCTGCCATAGAAGAACCAAGTGATATCAGGCAAACGCCACATCCTCG
ATGCATGGTAACAGTGGATTGTAGGGCTTGCACAAAGAACGAACAGCC
CTACCTCTATTGCAAGAAATTGTCAGTCCTGCTGCCCTCAGTCCTACATGAGGATA
AGCATTCTGGCAAAGAGGAAAATACCGACTGGTCTATGAGAAGCAGTGGCCA
AGACTACCT

30 (q) hBD-23

- 14 -

TGAATTCAAACGGTGCTGGAAGGGTCAAGGGGCTGCCAAACTTACTGCACAAG
GCAAGAAACTTACATGCACCTGTGCCCGGATGCGTCCCTGTGCTGTCTCCTAT
GCATTGAAACCTCCACCGTCCCCAAGCATGAATATGAG

5 (r) hBD-24

CCTTGGAAATCCATGTGAGCTTTACCAAGGCATGTGCAGAAACGCCGTGCAGAGAA
TATGAAATCCAATACTTAACCTGCCAAATGATCAAAAGTGCCTGAAACTTTC
TGTGAAAATAACCAGTTCTAAAAATGTGAAGGAGGATTACGACTCTAACTCCAAC
TTGTCAGTTACAAACAGTTCAAGCTACTCTCACATT

10

(s) hBD-25

CCAAAAATCTTGCTGGATCATAAAAGGACACTGCAGGAAAATGCAAACCTGGT
GAACAGGTTAAAAGCCATGTAAAAATGGTGACTIONTGCTGCATTCCAAGCAACA
CAGATTCT

15

(t) hBD-26

ATGGATGGATCAGAAGGTGCTATTATGGAACCTGGCAGATGCAGGAAATCATGCA
AAGAAATTGAGAGGAAGAAAGAAAATGTGGGGAAAAACATATTGCTGTGTCC
CTAAAGAAAAGGATAAACTATCACACATTACGACCAAAAGAGAGACAAGTGAGCT

20 ATATATC

(u) hBD-27

CAATCCTCCTGCCCTGGCTCCAAAGTGTGGAATTATAGGTGTGAGCCACTGC
ACCTGGCCTATGCCTTTATTGCCTCCTGCCTACCTCCTGCTGTTGGAATGTGA
25 AAGCAAGACTGGAGCTACCTGGACTATGAAAAACAAGGACCTCACC

(v) hBD-28

GGGTCAAAATGTGTGAGTAACACCCCAGGATACTGCAGGACATGTTGCCACTGG
GGGGAGACAGCATTGTTATGTGCAACGCTTCCAGAAAATGCTGCATCAGCTACT
30 CCTTCCTGCCGAAGCCTGACCTACCAACAGCTCATCGGTAAACCACTGGCAATCAAG
GAGAAGAAACACACAAAGGAAAGACAAGAAGCAACAAACGACCGTAACATCA

- 15 -

(w) hBD-29

TTTGAACCCAAAAATGTTGGAAGAATAATGTAGGACATTGCAGAACAGCATGTT
 TAGATACTGAAAGGTACATACTTCTTGTAGGAACAAGCTATCATGCTGCATTTCT
 ATAATATCACATGAATATACTCGACGACCAGCATTCTGTGATTCACCTAGAGG
 5 ATATAACATTGGATTATAGTGATGTGGACTCTTTACTGGTCCCCAGTATCTATG
 TTGAATGATCTGATAACATTGACACAACAAATTGGAGAAACCATGACACCTG
 AGACCAATACTCCTGAGACTACTATGCCACCATCTGAGGCCACTACTCCGAGAC
 TACTATGCCACCATCTGAGACTGCTACTTCCGAGACTATGCCACCACCTCTCAG
 ACAGCTCTTACTCATAAT

10

(x) hBD-30

CTCAAAAATGCTTCATAAAAGTAACAGGGCTATTGCAGGAAGAAATGCAAG
 GTAGGAGAAAGATATGAAATAGGATGTCTAAGTGGAAATTATGTTGTGCT
 AATGATGAAGAAGAGAAAAACATGTGTCATTAAAGAAGCCACATCACATT
 15 CTGGTGAGAAGCTGAGTGTGCTGCAGGATTACATCATCTTACCCACCATCA
 CCATTTCACAGTC

(y) hBD-31

ATGAAGTCCCTACTGTTCACCTTGCAGTTTATGCTCCTGGCCAATTGG
 20 TCTCAGGTAATTGGTATGTGAAAAAGTGTCTAACGACGTTGGAATTGCAA
 GAAGAAGTGCAAACCTGAAGAGATGCATGTAAGAATGGTGGCAATGTG
 CGGCAAACAAAGGGACTGCTGTGTTCCAGCTGACAGACGTGCTAATTATCC
 TGTTTCTGTGTCAGACAAAGACTACAAGAATTCAACAGTAACAGCAACA
 ACAGCAACAAACAACTTGATGATGACTACTGCTTCGATGTCTCGATGGCTC
 25 CTACCCCCGTTCTCCACTGGT

(z) hBD-32

ATTGAAACATGTTGGAATTTCGTGGCTCTGCCGTGACGAATGCTGAAG
 AATGAAAGGGTCTATGTTCTGCGTGAGTGGTAAACTGTGCTGTTGAAGC
 30 CCAAGGACCAGCCACATTACACAGCATATAAAGAAT

- 16 -

Während durch die Analyse der entsprechenden kodierenden Nukleotidsequenzen die Gene der neuen Defensinpeptide hBD-5, hBD-6, hBD-7, hBD-8, hBD-10, hBD-11, hBD-12 und hBD-13, auf Chromosom 8 gefunden wurden, konnten die Gene der erfindungsgemäßen neuen Defensinpeptide 5 hBD-14, hBD-15, hBD-16, hBD-17, hBD-18, hBD-19, hBD-20, hBD-22, hBD-23, hBD-24, hBD-25, hBD-26, hBD-27, hBD-28, hBD-29, hBD-30, hBD-31 und hBD-32 überraschenderweise Chromosom 20 zugeordnet werden.

Damit ist weiter Aufgabe der vorliegenden Erfindung, die neuen Peptide hBD-5 10 bis hBD-32 bereitzustellen, die dadurch gekennzeichnet sind, daß diese jeweils als ein gut zugängliches Arzneimittel mit biologisch und therapeutischer Aktivität eines natürlichen Stoffes verwenden werden können.

Die vorliegende Erfindung stellt des weiteren ein Herstellungsverfahren für die 15 erfindungsgemäßen Peptide sowie die Verwendung der erfindungsgemäßen Peptide als Arzneimittel für verschiedene therapeutische und diagnostische Indikationen bereit. Dazu können die Defensinpeptide als hochreine Stoffe oder - wenn für die bestimmte Verwendung ausreichend - innerhalb eines teilweise aufgereinigten Peptidgemisches oder als Gemisch mehrerer der 20 erfindungsgemäßen hochreinen Defensinpeptide verwandt werden.

Die erfindungsgemäßen Peptide können eingesetzt werden zur Behandlung von Erkrankungen, die bei bakteriellen Organbesiedlungen entstehen.

25 Die erfindungsgemäßen Peptide sind weiterhin einsetzbar zur Behandlung von Erkrankungen des menschlichen Organismus, insbesondere mit Beteiligung des Magen-Darm-Traktes, der Atemwege und des Urogenitalapparates.

30 Die erfindungsgemäßen Peptide können in einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung eingesetzt werden zur Behandlung von Erkrankungen des menschlichen Organismus, insbesondere mit Beteiligung des Intugementes und seiner Anhangsdrüsen.

- 17 -

Die erfindungsgemäßen Peptide können auch eingesetzt werden zur Behandlung von Systemerkrankungen bei Überproduktion oder Mangel der Defensinpeptide, insbesondere durch gegen die Defensinpeptide gebildete Antikörper oder zur Verwendung in der Substitutionstherapie.

5

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung können die erfindungsgemäßen Peptide zur Behandlung von chronischen Erkrankungen, teils vergesellschaftet mit den bereits erwähnten Erkrankungen eingesetzt werden, indem diese in geeigneter Form für die Behandlung benutzt werden.

10

Die erfindungsgemäßen Peptide können weiterhin eingesetzt werden zur Behandlung von Erkrankungen im akuten Stadium.

15

Die erfindungsgemäßen Peptide können eingesetzt werden zur Behandlung der Störung der Fertilität, insbesondere bei Krankheiten der mit Oocyten verbundenen Spermienpenetrationsstörungen und Inidationsstörungen sowie Maturationsstörungen im männlichen Reproduktionsapparates, sowie als Kontrazeptivum.

20

Die erfindungsgemäßen Peptide können eingesetzt werden zur Diagnose der bereits erwähnten Erkrankungen, indem beispielsweise Antikörper gegen eines oder mehrere der erfindungsgemäßen Peptide oder seiner Derivate oder ihrer Fragmente hergestellt werden und die Blutkonzentration eines oder mehrerer der erfindungsgemäßen Peptide über immunologische Verfahren gemessen wird.

25

30

Die vorliegende Erfindung betrifft weiter verschiedene Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen neuen Defensinpeptide oder ihrer Derivate dadurch gekennzeichnet, dass dieses über eine prokaryontische oder eine eukaryontische Expression hergestellt und chromatographisch gereinigt werden, sowie ein weiteres Verfahren zur Herstellung der Defensinpeptide ihrer Derivate, indem man sie aus menschlichem Blut über Chromatographie-

- 18 -

Verfahren in bekannter Weise isoliert, und schließlich ein Verfahren zur Herstellung der Defensinpeptide oder ihrer Derivate, indem man diese Defensinpeptide durch die üblichen Verfahren der Festphasen- und Flüssigphasen-Synthese aus den geschützten Aminosäuren, die in der 5 angegebenen Sequenz enthalten sind, herstellt, deblockiert und es mit den gängigen Chromatographie-Verfahren reinigt.

Die Defensinpeptide werden chemisch synthetisiert und als Arzneimittel zubereitet. Auch die gentechnologische Herstellung durch Verwendung übliche 10 Vektoren ist erarbeitet. Auf diesem Wege wird die neuen Defensinpeptide sowohl (1) in prokaryontischen als auch (2) in eukaryontischen Organismen hergestellt. Hierfür stehen verschiedene Expressionsvektoren routinemässig zur sekretorischen oder direkten cytoplasmatischen Expression zur Verfügung.

15 Die Arzneimittelzubereitungen enthalten eines oder mehrere der erfindungsgemäßen neuen Defensinpeptide oder ein physiologisch verträgliches Salz dieser Peptide. Die Form und Zusammensetzung der Arzneimittel, welche eines oder mehrere der neuen Defensinpeptide enthalten, richtet sich nach der Art der Verabreichung. Die Arzneimittel eines oder 20 mehrere der neuen Defensinpeptide enthaltend können parenteral, intranasal, oral und mittels Inhalation verabreicht werden. Vorzugsweise werden diese Arzneimittel enthaltend eines oder mehrere der neuene Defensinpeptide mit einem Injektionspräparat, entweder als Lösung oder als Lyophilisat zur Auflösung unmittelbar vor Gebrauch konfektioniert. Die 25 Arzneimittelzubereitungen können außerdem Hilfsstoffe enthalten, die abfülltechnisch bedingt sind, einen Beitrag zur Löslichkeit, Stabilität oder Sterilität des Arzneimittels leisten oder den Wirkungsgrad der Aufnahme in den Körper erhöhen.

30 Die zu verabreichende Tagesdosis für die erfindungsgemäßen Defensinpeptide hängt von der Indikation und der Anwendung bestimmter Derivate ab. Bei i.v./i.m. Injektion liegt sie im Bereich von 100 bis 1200 Einheiten (μ g)/Tag, bei

- 19 -

täglicher subcutaner Injektion vorzugsweise bei 300 - 2400 Einheiten (μg)/Tag.

Die Bestimmung der biologischen Aktivität für die erfindungsgemäßen neuen
 5 Defensinpeptide basiert auf Messungen gegen international gebräuchliche Referenzpräparationen für antibiotische Substanzen.

Die erfindungsgemäßen neuen Defensinpeptide hBD-5, hBD-6, hBD-7, hBD-8, hBD-10, hBD-11, hBD-12, hBD-13, hBD-14, hBD-15, hBD-16, hBD-17, hBD-18, hBD-19, hBD-20, hBD-22, hBD-23, hBD-24, hBD-25, hBD-26, hBD-27,
 10 hBD-28, hBD-29, hBD-30, hBD-31 und hBD-32, sind dadurch gekennzeichnet, dass sie sich besonders auch für die Langzeit-Therapie bei Infektionserkrankungen eignen, da sie über eine ausgezeichnete biologische Wirksamkeit verfügen und andererseits auch bei Dauerbehandlung keine Immunreaktion auslösen.

15

Aufgrund der biologischen Wirkung der erfindungsgemäßen Defensinpeptide ist gezeigt, dass die erfindungsgemäßen Präparate weiter als Mittel zur Therapie von infektiösen Erkrankungen vieler Epithelorgane anwendbar sind.

20 Zur Bestimmung der Aktivität wurden beispielhaft die Peptide hBD10, hBD17 und hBD19 auf ihre antimikrobielle Wirkung hin getestet. Im Radial-Diffusions-Assay konnten die in Tabelle 1 angegebenen Aktivitäten der Peptide gegen verschiedene Bakterienstämme gemessen werden. Dabei bedeutet (+) die Bildung eines Hemmhofes und (-) keine Bildung eines Hemmhofs. Tabelle 1

	hBD10	hBD17	hBD19
Escherichia coli	(+)	(+)	(+)
Staphylococcus carnosus	(+)	(+)	(+)
Saccharomyces cerevisiae	(+)	(+)	(-)

25 Für eine genauere Bestimmung der antibiotischen Aktivität wurde die minimale inhibitorische Konzentration (MIC) der o.g. Defensine nach Standardmethoden bestimmt. Die Befunde sind in Tabelle 2 angegeben, wobei die MIC-Werte Konzentrationen in [$\mu\text{g}/\text{ml}$] entsprechen (nd = nicht gemessen). Tabelle 2

- 20 -

	hBD10	hBD17	hBD19
Escherichia coli	nd	nd	nd
Staphylococcus carnosus	<50	<25	<25
Saccharomyces cerevisiae	nd	nd	nd

Weiterhin wurden Strukturanalysen mit hBD16 durchgeführt. Abbildung 1 zeigt die in Lösung gefundene NMR-Struktur von hBD16.

- 5 Die räumliche Lage der Cysteine Cys 6, 15, 29 und 35 zeigt, dass die Verbrückung dieser Positionen nicht zwingend eine Strukturveränderung bedeuten muss, die zu einer Verminderung der Aktivität führt. Dieses konnte anhand des Vergleichs zweier Verbrückungsmuster gezeigt werden (Figur 2).

Patentansprüche

5 1. Peptide mit der Aminosäuresequenz

$$Z_N-C-X_m-X_1-X-C-X_2-X_n-C-X-X-X_3-X_o-C-X_p-C-C-Z_C$$

wobei Z_N ein Aminosäurerest oder ein Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren ,
 Z_C ein Aminosäurerest oder ein Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren,

10 X = eine beliebige Aminosäure

X_m = 3-6 beliebige Aminosäuren

X_n = 2-3 Aminosäuren

X_o = 5-9 Aminosäuren

X_p = 4-6 Aminosäuren

15 X_1 = G, A oder P

X_2 = R, K, W, Q oder A ist

X_3 = E oder H ist.

2. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

20 (aa) hBD-5

$$Z_{N2}-CRVRGGRCAVLSCLPKEEQIGKCSTRGRKCC-Z_{C2}$$

Z_{N2} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest IINTLQKYY und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C2} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30

25 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RRKK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet bedeutet.

3. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

- 22 -

(bb) hBD-6

Z_{N3} -CGYGTARCRKKCRSQEYRIGRCPTYACC- Z_{C3}

- Z_{N3} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EFELDRI und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C3} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LRKWDESLLNRTKP und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.
- 5

4. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

10 (cc) hBD-7

Z_{N4} -CRRSEGFCQEYCNYSMETQVGYCSKKKDACC- Z_{C4}

- Z_{N4} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LKVD und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C4} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LH, bedeutet.
- 15

5. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(dd)hBD-8

Z_{N5} -CKLGRGKCRKECLENEKPDGNCRFLCC- Z_{C5}

- Z_{N5} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EFAVCES und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C5} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RQRI und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.
- 20

25

6. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(ee) hBD-10

Z_{N7} -CHMQQQICRLFFCHSGEKKRGICSDPWNRCC- Z_{C7}

- Z_{N7} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest NTI und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C7} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VSNTDEEGKEKPEMD und seine C-
- 30

- 23 -

terminal verkürzten Fragmenten, bedeutet.

7. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(ff) hBD-11

- 5 Z_{N8} -CERPNGSCRDFCLETEIHVGRCNSRPCC- Z_{C8}
 Z_{N8} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest GKFKEI und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C8} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LPLGHQPRIEST und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.
- 10

8. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(gg)hBD-12

- 15 Z_{N9} -CNKLKGTCNNCGKNEELIALCQKSLKCC- Z_{C9}
 Z_{N9} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest NAFFDEK und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C9} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RTIQP und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.
- 20

9. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(hh)hBD-13

- 25 Z_{N10} -CLNLSGVCRRDVCKVVEDQIGACRRRMKCC- Z_{C10}
 Z_{N10} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest DLGPVEGH und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C10} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RTWWIL und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

30 10. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(ii) hBD-14

Z_{N11} -CWGKSGRCRTTCKESEVYYYLCKTEAKCC- Z_{C11}

- 24 -

Z_{N11} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EVMK und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C11} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VDPKYVPVKPKL und seine C-terminal verkürzten Fragmente bedeutet.

5 11. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(jj)hBD-15

Z_{N12} -CWNFRGSCRDECLKNERVYVFCVSGKLCC- Z_{C12}

10 Z_{N12} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RIET und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C12} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LKPKDQPHLPQH_IKN und seine C-terminal verkürzten Fragmente bedeutet.

15

12. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(kk)hBD-16

Z_{N13} -CWNNYVQGHCRKICRVNEVPEALCENGRYCC- Z_{C13}

20 Z_{N13} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest TEQLKK und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C13} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LNIKELEA und seine C-terminal verkürzten Fragmente bedeutet.

25 13. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(ll) hBD-17

Z_{N14} -CWNLYGKCRYRCSKKERVYVYCINNMCC- Z_{C14}

30 Z_{N14} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest TPGGTQR und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C14} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VKPKYQPKERWWPF und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

- 25 -

**14. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz
(mm)hBD-18**

Z_{N15} -CWNRSGHCRKQCKDGEAVKDTCKNLRACC- Z_{C15}

- 5 Z_{N15} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest PAYSGEKK und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C15} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest IPSNEDHRRV und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

10

**15. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz
(nn)hBD-19**

Z_{N16} -CLMGLGRCRDHCNVDEKEIQKCKMKKCC- Z_{C16}

- 15 Z_{N16} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest FIGLRR und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C16} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VGPKVVKLIK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

- 20 **16. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz
(oo)hBD-20**

Z_{N17} -CWMDGHCRLLCKDGEDIIRCRNRKRCC- Z_{C17}

- 25 Z_{N17} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VE und Z_{C17} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VPSR und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

**17. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz
(pp)hBD-22**

- 30 Z_{N19} -CMGNSGICRASCKNEQPYLYCRNCQSCC- Z_{C19}

Z_{N19} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest HILR und seine N-terminal verkürzten Fragmente,

- 26 -

bedeutet und Z_{C19} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LQSYMR und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

- 5 18. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz
(qq)hBD-23

Z_{N20} -CWKGQGACQTYCTRQETYMHLCPDASLCC- Z_{C20}

Z_{N20} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EFKR und seine N-terminal verkürzten Fragmente
10 und Z_{C20} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LSYALK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

- 15 19. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz
(rr)hBD-24

Z_{N21} -CELYQGMCRNACREYEIQYLTCPNDQKCC- Z_{C21}

Z_{N21} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest PWNP und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C21} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30
20 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LKLSVK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

- 25 20. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz
(ss)hBD-25

Z_{N22} -CWIIKGHCRKNCKPGEQVKKPCKNGDYCC- Z_{C22}

Z_{N22} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest QKS und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z_{C22} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest IPSNTDS und seine
30 C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

21. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

- 27 -

(tt)hBD-26

Z_{N23} -CYYGTGRCRKSCKEIERKKEKGKHIC Z_{C23}

Z_{N23} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest GWIRR und seine N-terminal verkürzten

- 5 Fragmente und Z_{C23} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VPKEKDK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

22. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

10 (uu)hBD-27

Z_{N24} -CLGLPKCWNYRCEPLHLAYAFYCLLPTSCC Z_{C24}

Z_{N24} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest QSS und seine N-terminal verkürzten Fragmente

- 15 und Z_{C24} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LE, bedeutet.

23. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(vv)hBD-28

Z_{N25} -CVSNTPGYCRTCCCHGETALFMCNASRKCC Z_{C25}

20 Z_{N25} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest GSK und seine N-terminal verkürzten Fragmente

und Z_{C25} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest ISYSFLPK, bedeutet.

25 24. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(ww)hBD-29

Z_{N26} -CWKNNVGHCRRLCLDTERYILLCRNKLSCC Z_{C26}

Z_{N26} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest FEPQK und seine N-terminal verkürzten

- 30 Fragmente und Z_{C26} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest ISIISHEY, bedeutet.

- 28 -

25. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(xx)hBD-30

Z_{N27} -CFNKVTGYCRKKCKVGERYEIGCLSGKLCC- Z_{C27}

- Z_{N27} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren,
5 insbesondere den Peptidrest LKK und seine N-terminal verkürzten Fragmente
und Z_{C27} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30
Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest ANDEEEK, bedeutet.

26. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

10 (yy)hBD-31

Z_{N28} -CLNDVGICKKKCKPEEMHVKNHWAMCGKQRDCC- Z_{C28}

- Z_{N28} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren,
insbesondere den Peptidrest WYVKK und seine N-terminal verkürzten
Fragmente und Z_{C28} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30
15 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VPADR, bedeutet.

27. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(zz) hBD-32

Z_{N29} -CWNFRGSCRDECLKNERVYVFCVSGKLCC- Z_{C29}

- 20 Z_{N29} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren,
insbesondere den Peptidrest IET und seine N-terminal verkürzten Fragmente
und Z_{C29} einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30
Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LK, bedeutet.

- 25 28. Peptide nach einem der Ansprüche 1 bis 27, wobei die Peptide die
zyklischen, amidierten, acetylierten, sulfatierten, phosphorylierten,
glycosylierten, und oxydierten Derivate sowie Peptidfragmente, die aus den
oben beschriebenen Aminosäuresequenzen abgeleitet werden und eine
ähnliche biologische Aktivität aufweisen, sind.

30

29. Verfahren zur Herstellung der Defensinpeptide oder ihrer Derivate und
Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28, dadurch

- 29 -

gekennzeichnet, dass diese über eine prokaryontische oder eine eukaryontische Expression hergestellt und gereinigt werden.

30. Verfahren nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, dass man die
5 Peptide aus menschlichem Blut über an sich bekannte übliche Chromatographie-Verfahren in bekannter Weise isoliert.
31. Verfahren nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, dass man die Defensinpeptide oder ihre Derivate durch die üblichen Verfahren der
10 chemischen Festphasen- und Flüssigphasen-Peptidsynthese aus den geschützten Aminosäuren, die in den angegebenen Sequenzen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 enthalten sind, herstellt, deblockiert und es mittels an sich bekannter Verfahren reinigt.
- 15 32. Arzneimittel, enthaltend eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 als aktiven Wirkstoff neben üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen.
33. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate
20 oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von Erkrankungen, die bei bakteriellen Organbesiedlungen entstehen.
34. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate
25 oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von Erkrankungen des menschlichen Organismus, insbesondere mit Beteiligung des Magen-Darm-Traktes, der Atemwege und des Urogenitalapparates.
- 30 35. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von Erkrankungen des menschlichen Organismus, insbesondere

- 30 -

mit Beteiligung des Intugementes und seiner Anhangsdrüsen.

36. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von Systemerkrankungen bei Überproduktion oder Mangel der Defensinpeptide, insbesondere durch gegen die Defensinpeptide gebildete Antikörper oder zur Verwendung der Defensinpeptide nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Substitutionstherapie.
- 10 37. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von chronischen Erkrankungen, teils vergesellschaftet mit Erkrankungen gemäß Ansprüchen 33 bis 36, indem es in geeigneter Form für die Behandlung benutzt wird.
- 15 38. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von akuten Erkrankungen gemäß Ansprüchen 33 bis 37, indem es in geeigneter Form für die Behandlung in der Intensivpflege dieser Erkrankungen benutzt wird.
- 20 39. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung der Störung der Fertilität, insbesondere bei Krankheiten der mit Oocyten verbundenen Spermienpenetrationsstörungen und Inidationsstörungen sowie Maturationsstörungen im männlichen Reproduktionsapparates, sowie als Kontrazeptivum.
- 25 40. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Diagnose von Erkrankungen, insbesondere nach den Ansprüchen 33 bis 39, indem spezifische Antikörper gegen eines oder mehrerer der Defensinpeptide

- 31 -

nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 oder seiner Derivate oder seiner Fragmente hergestellt werden und die Blutkonzentration eines oder mehrerer der Defensinpeptide nach einem der Ansprüche 1 bis 28 über immunologische Verfahren gemessen wird.

5

41. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 in verschiedenen galenischen Applikationsformen, insbesondere der lyophilisierten, mit Mannit aufgenommenen Form in sterilen Ampullen zur Auflösung in physiologischer Kochsalzlösung und/oder Infusionslösungen zur wiederholten Einzelinjektion und/oder Dauerinfusion in Mengen von 300 Mikrogramm bis 300 Milligramm eines oder mehrerer der Defensinpeptide nach Anspruch 1 pro Therapie-Einheit.
10
 42. Verwendung der von den Defensinpeptiden nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 abgeleiteten Gensonden und Genen zur lokalen und systemischen Gentherapie der Indikationen gemäß einem der Ansprüche 33 bis 39 in epithelialen Geweben und Organen.
15
 43. Nukleinsäuresequenz codierend für eines oder mehrere der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28
20
44. Nukleinsäure mit der Sequenz
- 25 ATGAGGATCCATTATCTTCTGTTGCTTGCTCTCCTGTTGGTGCCTGTTCCAG
GTCATGGAGGAATCATAAACACATTACAGAAATATTATTGCAGAGTCAGAGGCCGG
GGTGTGCTGTGCTCAGCTGCCTCAAAGGAGGAACAGATCGGCAAGTGCTCGACG
CGTGGCCGAAAATGCTGCCGAAGAAAGAAA
kodierend für das Defensinpeptid hBD-5.
30
45. Nukleinsäure mit der Sequenz

- 32 -

CGAATTGAAATTGGACAGAATATGTGGTTATGGGACTGCCGTTGCCGAAGAAATG
TCGCAGCCAAGAACATCAGAATTGGAAGATGTCCAACACCTATGCATGCTGTTGAG
AAAATGGGATGAGAGCTTACTGAATCGTACAAACCC
kodierend für das Defensinpeptid hBD-6.

5

46. Nukleinsäure mit der Sequenz

ATTTAAAAGTTGTTGACTGCAGGAGAAGTGAAGGCTTCTGCCAAGAACATGTAATT
ATATGGAAACACAAGTAGGCTACTGCTCTAAAAAGAAAGACGCCTGCTGTTACATT
AAAACTGATGTTGC

10 kodierend für das Defensinpeptid hBD-7.

47. Nukleinsäure mit der Sequenz

TTTGCTGTCTGTGAGTCGTGCAAGCTTGGTCGGGGAAAATGCAGGAAGGAGTGCTT
GGAGAACATGAGAACCGATGGAAATTGCAGGCTGAACCTTCTGCTGCAGACAGA

15 GGATC

kodierend für das Defensinpeptid hBD-8.

48. Nukleinsäure mit der Sequenz

AAATACCACATCTGCCGTATGCAGCAAGGGATCTGCAGACTTTTCTGCCATTCTGGT
20 GAGAAAAAGCGTGACATTGCTCTGATCCCTGGAATAGGTGTTGCGTATCAAATACA
GATGAAGAAGGAAAAGAGAACCAAGAGATGGATGGCAGATCTGGATCTAAATAT
AAGCTCCC

kodierend für das Defensinpeptid hBD-10.

25 49. Nukleinsäure mit der Sequenz

AGGGGAGCGGGCTACTCACCTCCAGCCTTGTATCCAGGGGAAATTCAAGGAG
ATCTGTGAACTGCAAATGGCTCCTGTCGGGACTTTGCCTCGAACAGAAATCCAT
GTTGGGAGATGTTAAATAGCCGACCTGCTGCCTGCCTCTGGGCATCAACCAAGA
ATTGAGAGCACTACACCCAAAAAGGAC

30 kodierend für das Defensinpeptid hBD-11.

50. Nukleinsäure mit der Sequenz

- 33 -

CTCAAGACCCACCCCAGTCATGAGGACTTCCCTTTCTCTTGCCGTGCTCTCTT
 CTGACCCAGCCAAGAACATGCATTGGATGAGAAATGCAACAAACTAAAGGGACA
 TGCAAGAACATTGCGGGAAAAATGAAGAACATTGCTCTGCCAGAAGTCTG
 AAATGCTGTCGGACCATCCAGCCATGTGGGAGCATTATAGAT

5 kodierend für das Defensinpeptid hBD-12.

51. Nukleinsäure mit der Sequenz

GTGATTTGGTCCTGTGGAAGGTCAATTGCTCAATTGCTGGTGGTGCAGAACAGAG
 ATGTCTGCAAAGTAGTAGAACATCAAATTGGTGCCTGCCAGAACAGGATGAAGTGTT
 10 GTAGAACATGGTGGATTAAATGCCAATTCAACACCACCTATCATGTCAGATTATCA
 AGAACCCCTAACATAAGTTGAAA
 kodierend für das Defensinpeptid hBD-13.

52. Nukleinsäure mit der Sequenz

15 GAAGTCATGAAATGTTGGGCAAGTCAGGCAGGTGCAGAACACATGTAAGAACAG
 TGAAGTATACTATATATTGCAAAACTGAGGCTAAGTGCTGTGGATCCAAAGTAT
 GTACCTGTAAAACAAAATTAAACAGACACAAATACAAGCCTGGAATCAACTCTGCA
 GTCTGACACCTCTTCAACCTTGAGTCTAACATCATGGGATCCTGCAGTTCTAT
 kodierend für das Defensinpeptid hBD-14.

20

53. Nukleinsäure mit der Sequenz

GCAGGATTGAAACATGTTGGAATTTCGTGGCTCTGCCGTGACGAATGCCTGAAGA
 ATGAAAGGGTCTATGTTTCTGCGTGAGTGGAACTGTGCTGTTGAAGCCCAAGG
 ACCAGCCACATTACACAGCATATAAGAAT

25 kodierend für das Defensinpeptid hBD-15.

54. Nukleinsäure mit der Sequenz

TGAGGAAGGTAGCATAGTGTGCAGTTCACTGGACCAAAAGCTTGGCTGCACCTCTT
 CTGGAAAGCTGGCCATGGGCTTCATGATCATTGCAATTGCTGTTCCAGAAACC
 30 CACAGTAACCGAACAACTTAAGAACAGTGCTGGAATAACTATGTACAAGGACATTGCAG
 GAAAATCTGCAGAGTAAATGAAGTGCGTGAGGCACATGTGAAATGGGAGATACTG
 TTGCCTCAATATCAAGGAACTGGAAGCATGTAAAAAAATTACAAAGCCACCTCGTCC

- 34 -

AAAGCCAGCAACACTGCACTGACTCTCAAGACTATGTTACAATAATAGAAAATT
CCAAGCCTGAAGACACAGTCTACA
kodierend für das Defensinpeptid hBD-16.

5 55. Nukleinsäure mit der Sequenz

GGACTTGCAGCTTCATTTGGGCTGCCTAGCCATGAAGCTCCTTGCTGACTTTGA
CTGTGCTGCTGCTCTTATCCCAGCTGACTCCAGGTGGCACCCAAAGATGCTGGAATC
TTTATGGCAAATGCCGTTACAGATGCTCCAAGAAGGAAAGAGTCTATGTTACTGCA
TAAATAATAAAATGTGCTGCGTGAAGCCCAAGTACCAGCCAAAAGAAAGGTGGTGGC

10 CATT

kodierend für das Defensinpeptid hBD-17.

56. Nukleinsäure mit der Sequenz

TTCCCAAGGACCATGAAACTCCTGCTGGCTTCCCTATGCTTGTGCTCCTACCCC
15 AAGTGATCCCAGCCTATAGTGGTAAAAAAATGCTGGAACAGATCAGGGCACTGCA
GGAAACAATGCAAAGATGGAGAACAGACTGAAAGATACTGAAAAATCTCGAGCTT
GCTGCATTCCATCCAATGAAGACCACAGCGAGTTCCTGCGACATCTCCACACCC
TGAGTGACTCAACACCAGGAATTATTGATGATACTTAAACAGTAAGGTTACGACAG
ACTACTTGAAGTAAGCAGCAAGAAAGATATGGTTGAAGAGTCTGAGGCGGGAAGG
20 GGAAC TGAGACCTCTTCCAAATGTTACCATAGCTCA

kodierend für das Defensinpeptid hBD-18.

57. Nukleinsäure mit der Sequenz

ACCATGAAGCTCCTTTTCCATCTTGCCAGCCTCATGCTACAGTACCGAGGTGAACA
25 CAGAATT TATTGGCTTGAGACGCTGTTAATGGTTGGGGAGATGCAGGGATCACT
GCAATGTGGATGAAAAGAGATACTGAAAGATGCAAGATGAAAAATGTTGTGTTGGAC
CAAAAGTGGTAAATTGATTAAAACCTACCTACAATATGGAACACCAAATGTACTTAA
TGAAGACGTCCAAGAAATGCTAAACCTGCCAAGAATTCTAGTGCTGTGATACAAAG
AAAACATATTTATCTGTTCTCCCCAAATCAAAAGCACTAGCTTTTGCTAATACCA
30 ACTTGTCATCATTCCAAATGCCACCCCTATGAACCTGCTGCCACCATCAGCACTATGAC
CCCAGGACAGATCACACACTGCTACTTCTACCAAGAGTAACACCAAAGAAAGCAG

- 35 -

AGATTCTGCCACTGCCTGCCACCACCAAGCACCACCTCCACCAAACATACTGCCAAC
ACCATCACTGGAGCTAGAGGAAGCAGAAGAGCAG
kodierend für das Defensinpeptid hBD-19.

- 5 58. Nukleinsäure mit der Sequenz
TAGAGTGTGGATGGATGGACACTGCCGGTTGTTGTCAAAGATGGTAAGGACAGC
ATCATACGCTGCCGAAATCGTAAACGGTGCTGTGTTCTAGTCGTTATTAACAATCC
AACCAAGTAACAATTATGGAATCCTGGCTGGACCACTCCTCAGATGTCCACAACAG
CTCCAAAAATGAAGACAAATATAACTAATAGATAGAAA
10 kodierend für das Defensinpeptid hBD-20.

59. Nukleinsäure mit der Sequenz
AGCAAAGCTCATCTCTGCCGTGCTGCAGGGAACCCATTTCCTCCCTGCAGCTCA
GCCACCTCCTCCTCTCAGGTCTGCCAGCCATGAAACTTCTTACCTGTTCTGCCAT
15 CCTCTGGCCATAGAAGAACCAAGTGATATCAGGCAAACGCCACATCCTCGATGCAT
GGGTAACAGTGGATTGTAGGGCCTTGCAAAAAGAACGAAACAGCCCTACCTCTA
TTGCAGAAATTGTCAGTCCTGCTGCCTCCAGTCCTACATGAGGATAAGCATTCTGG
CAAAGAGGAAAATACCGACTGGTCTATGAGAACAGTGGCAAGACTACCT
kodierend für das Defensinpeptid hBD-22.

- 20 60. Nukleinsäure mit der Sequenz
TGAATTCAAACGGTGCTGGAAGGGTCAAGGGGCCTGCCAAACTTACTGCACAAGGC
AAGAAACTTACATGCACCTGTGCCCGATGCGTCCCTGTGCTGTCTCCTATGCAT
TGAAACCTCCACCGGTCCCCAAGCATGAATATGAG
25 kodierend für das Defensinpeptid hBD-23.

61. Nukleinsäure mit der Sequenz
CCTTGGAAATCCATGTGAGCTTACCAAGGCATGTGCAGAAACGCCCTGCAGAGAACAT
GAAATCCAATACTTAACCTGCCAAATGATCAAAAGTGTGCTGCCTGAAACTTCTGTGA
30 AAATAACCAGTTCTAAAATGTGAAGGAGGATTACGACTCTAACTCCAACCTGTCAGT
TACAAACAGTTCAAGCTACTCTCACATT
kodierend für das Defensinpeptid hBD-24.

62. Nukleinsäure mit der Sequenz

CCAAAATCTTGCTGGATCATAAAAGGACACTGCAGGAAAAACTGCAAACCTGGTGA
ACAGGTTAAAAAGCCATGTAAAAATGGTACTATTGCTGCATTCCAAGCAACACAGA

5 TTCT

kodierend für das Defensinpeptid hBD-25.

63. Nukleinsäure mit der Sequenz

ATGGATGGATCAGAAGGTGCTATTATGGAACCTGGCAGATGCAGGAAATCATGCAA
10 GAAATTGAGAGGAAGAAAGAAAAATGTGGGGAAAAACATATTGCTGTGTCCTAAA
GAAAAGGATAAAACTATCACACATTACGACCAAAAGAGAGACAAGTGAGCTATATAC
kodierend für das Defensinpeptid hBD-26.

64. Nukleinsäure mit der Sequenz

15 CAATCCTCCTGCCTTGGCCTCCCAAAGTGCTGGAATTATAGGTGTGAGCCACTGCAC
CTGGCCTATGCCTTTATTGCCTCCTGCCTACCTCCTGCTGTTGGAATGTGAAAGCA
AGACTGGAGCTCTACCTTGGACTATGAAAAACAGGACCTCACC
kodierend für das Defensinpeptid hBD-27.

20 65. Nukleinsäure mit der Sequenz

GGGTCAAAATGTGTGAGTAACACCCCCAGGATACTGCAGGACATGTTGCCACTGGGG
GGAGACAGCATTGTTATGTGCAACGCTTCCAGAAAATGCTGCATCAGCTACTCCTT
CCTGCCGAAGCCTGACCTACCACAGCTCATCGGTAAACCACTGGCAATCAAGGAGAA
GAAACACACAAAGGAAAGACAAGAAGCAACAAACGACCGTAACATCA

25 kodierend für das Defensinpeptid hBD-28.

66. Nukleinsäure mit der Sequenz

30 TTTGAACCCCAAAATGTTGGAAGAATAATGTAGGACATTGCAGAAGACGATGTTA
GATACTGAAAGGTACATACTTCTTTGTAGGAACAAGCTATCATGCTGCATTCTATAA
TATCACATGAATATACTCGACGACCAGCATTCTGTGATTCACCTAGAGGATATAAC
ATTGGATTATAGTGATGTGGACTCTTTACTGGTCCCCAGTATCTATGTTGAATGAT
CTGATAAACATTGACACAACTAAATTGGAGAAACCATGACACCTGAGACCAATACTC

- 37 -

CTGAGACTACTATGCCACCATCTGAGGCCACTACTCCGAGACTACTATGCCACCAT
CTGAGACTGCTACTTCCGAGACTATGCCACCACCTCTCAGACAGCTTACTCATAA
T

kodierend für das Defensinpeptid hBD-29.

5

67. Nukleinsäure mit der Sequenz

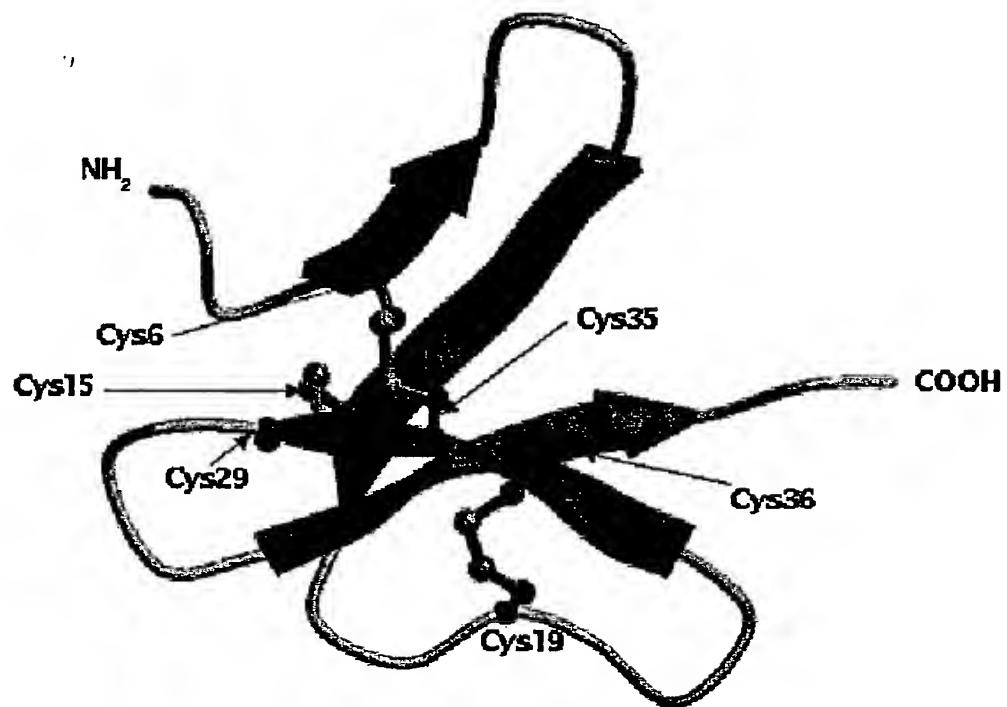
CTCAAAAAATGCTTCATAAAAGTAACAGGTATTGCAGGAAGAAATGCAAGGTAGGA
GAAAGATATGAAATAGGATGTCTAAGTGGAAATTATGTTGTGCTAATGATGAAGAA
GAGAAAAAAACATGTGTCATTAAAGAACGCCACATCAACATTCTGGTGAGAAGCTGAGT
10 GTGCTGCAGGATTACATCATCTTACCCACCACCACTACAGTC
kodierend für das Defensinpeptid hBD-30.

68. Nukleinsäure mit der Sequenz
ATGAAGTCCCTACTGTTCACCCCTGCAAGTTTATGCTCCTGGCCAATTGGTCTCAG
15 GTAATTGGTATGTGAAAAGTGTCTAAACGACGTTGGAATTGCAAGAAGAAGTGCA
AACCTGAAGAGATGCATGTAAGAATGGTGGCAATGTGCGGCAAACAAAGGGAC
TGCTGTGTTCCAGCTGACAGACGTGCTAATTATCCTGTTTCTGTGTCAGACAAAGA
CTACAAGAATTCAACAGTAACAGCAACAACAGCAACAACAACTTGATGATGACTAC
TGCTTCGATGTCTCGATGGCTCCTACCCCCGTTCTCCCACTGGT
20 kodierend für das Defensinpeptid hBD-31.

69. Nukleinsäure mit der Sequenz
ATTGAAACATGTTGGAATTTCGTGGCTCCTGCCGTGACGAATGCCGAAGAATGAA
AGGGTCTATGTTCTGCGTGAGTGGAAACTGTGCTGTTGAAGCCCAAGGACCAG
25 CCACATTACACAGCATATAAAGAAT
kodierend für das Defensinpeptid hBD-32.

- 1 / 2 -

hBD16-norm



Figur 1

- 2 / 2 -



HBD-16:

hBD-16: green

with S-S-bonds between residues: 6-35, 15-29, 19-36

hBD-16: red

with S-S-bonds between residues: 6-15, 29-35, 19-36

5

Figur 2